Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

Untersuchungen zur Radiojodtherapie der Hyperthyreose, des autonomen Adenoms und der großen euthyreoten Struma

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Sybille Dorothea Clauberg
geb. Winkelmann
aus Stuttgart

1980

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

Untersuchungen zur Radiojodtherapie der Hyperthyreose, des autonomen Adenoms und der großen euthyreoten Struma

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Sybille Dorothea Clauberg
geb. Winkelmann
aus Stuttgart

1980

Dekan: Prof. Dr. H. Heimann

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Anger

(Prof. Dr. U. Feine)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

Meinen Großeltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben.

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung und historischer Überblick 1

II. Näheres zur Radiojodtherapie 2

III. Eigene Untersuchungen 12

1. Zur vorliegenden Arbeit 12

2. Radiojodtherapie 12

3. Material und Methode 15

IV. Eigene Ergebnisse 17

1. Therapie wegen Hyperthyreose 17

2. Therapie autonomer Adenome 27

3. Euthyreote große Strumen mit mechanischer Indikation 34

V. Diskussion 40

VI. Zusammenfassung 55

VII. Literaturverzeichnis 57

I. Einleitung und historischer Überblick

Im Jahre 1938 unternahmen S. HERTZ und A. ROBERTS die ersten Versuche, durch Gabe von Radiojod die Funktionsabläufe in der Schilddrüse aufzuklären.

Die Eigenschaft der Schilddrüse, nahezu selektiv im Körper vorhandenes Jod zu speichern und zu verwerten, brachte schon wenige Jahre später S. HERTZ und A. ROBERTS sowie H. HAMILTON und J.H. LAWRENCE auf den Gedanken, radioaktives Jod auch in der Therapie der Hyperthyreose zu verwenden. Die ersten Veröffentlichungen darüber erschienen im Jahre 1942.

Damit war die Behandlung der Hyperthyreose in eine neue Phase getreten. Bis dahin wurde die Therapie ausschließlich chirurgisch durchgeführt. Doch nun konnten auch die nicht beeinflußbaren, da inoperablen Fälle erfolgreich angegangen werden.

Doch schon bald wurde eine weitere Behandlungsmöglichkeit für die Hyperthyreose entdeckt: 1943 empfahl ASTWOOD die Verwendung antithyreoidaler Substanzen wie Thiouracil.

Im Laufe der Jahre haben diese beiden neuen Methoden, die medikamentöse und die Radiojodtherapie, die Schilddrüsenresektion bei Hyperthyreose weitgehend zurückgedrängt. Heute stehen die drei anfangs konkurrierenden Therapieformen gleichberechtigt nebeneinander. Für jede von ihnen hat sich inzwischen ein bestimmter Indikationsbereich ergeben, wobei die Grenzen allerdings noch immer fließend sind.

II. Näheres zur Radiojodtherapie

Das Prinzip der Radiojodtherapie besteht darin, daß die spezifische Speicherung von Jod in der Schilddrüse ausgenutzt wird, um mit der Gabe von radioaktiv markiertem Jod (131-Jod) eine möglichst hohe Strahlendosis direkt in die Schilddrüse zu bringen.

Das inkorporierte Radiojod wird wie das normale, nicht aktivierte Jod in der Schilddrüse gespeichert, in die Schilddrüsenhormone eingebaut und mit ihnen ins Blut abgegeben. Die so markierten Hormone werden dann wie die normalen Hormone im Körper abgebaut, und das Radiojod zum Teil ausgeschieden. Ein anderer Teil wird von der Schilddrüse wieder aufgenommen und weiterverarbeitet und schließlich über Leber und Nieren ausgeschieden.

Es ist bekannt, daß die gesunde Schilddrüsenzelle relativ strahlenresistent ist. Eine Strahlentherapie von Organen in der Umgebung der Schilldrüse (Larynx, Halslymphknoten) zum Beispiel führt bei normaler Dosierung nicht zu einer Unterfunktion der Schilddrüse (Oberdisse e.a.1967).

Weitaus strahlensensibler ist jedoch die pathologisch veränderte Schilddrüse bei Hyperthyreose.

Man erklärt sich die gute Wirkung der Radiojodtherapie so, daß das eingebrachte Radiojod vor

allem und in erster Linie von den hyperaktiven Schilddrüsenzellen aufgenommen und verstoffwechselt wird (Emrich e.a. 1970). Daraus resultiert eine höhere Strahlenbelastung und damit Schädigung der hyperaktiven Thyreozyten.

Man kann also sagen, daß die einzelne Schilddrüsenzelle proportional zu ihrer Aktivität betroffen ist.

Durch die geringe Reichweite der wirksamen ß-Strahlung des Radiojod von nur etwa 0,23 cm wird im Gegensatz zu einer Perkutanbestrahlung der Schilddrüse eine wesentliche Strahlenbelastung der umgebenden Gewebe vermieden.

Das Ziel der Radiojodtherapie ist es, die hyperaktiven Thyreozyten durch diese gezielte Bestrahlung zu inaktivieren bzw. zu hemmen und so einen Zustand der Euthyreose zu erreichen. Die betroffenen Zellen gehen zugrunde, und die Therapie führt zu Parenchymläsionen und Vernarbungen (Livergant e.a. 1975). Außerdem wird die Regenerationsfähigkeit der Thyreozyten beeinträchtigt (Horst e.a. 1979).

Aus der Reduktion des Schilddrüsenparenchyms durch Radiojod ergibt sich ein Nebeneffekt, der bei Strumen erwünscht ist, die Verkleinerung der Schilddrüse.

Die Radiojodtherapie ist heute jenseits des 35.-40. Lebensjahres die Methode der Wahl für

1. Hyperthyreosen mit kleiner oder großer Struma,

bevorzugt bei diffuser Struma,
2. Thyreokardiopathien,
3. Rezidive nach chirurgischer oder medikamentöser Behandlung,
4. autonome Adenome und
5. Hyperthyreosen mit Ophthalmopathie
(Oberdisse e.a. 1967).
Auch wird Radiojod oft bei der Therapie großer, inoperabler euthyreoter Strumen eingesetzt.

Die Wirksamkeit der Radiojodtherapie ist heute unbestritten. Die Erfolgsquoten werden in der Literatur angegeben

a) für die Hyperthyreose mit 35-92% (Blomfield e.a. 1959, Oberdisse 1960, Brunner e.a. 1961, Reinwein e.a. 1968, Reinwein e.a. 1973, Safa e.a. 1975, Emrich 1978),
b) für das autonome Adenom mit 70-85% (Uthgenannt e.a. 1971, Heinze e.a. 1975, Swoboda e.a. 1979).

Die Wirkung tritt bei einmaliger Gabe von Radiojod etwa nach 4-8 Wochen, bei fraktionierter Gabe erst etwa nach 3-12 Monaten ein. Um diese Zeit zu überbrücken, ist häufig eine symptomatische Therapie von Herz und Kreislauf, Gabe von Sedativa und evtl. Corticosteroiden erforderlich, außerdem eine thyreostatische Behandlung bis zum Wirkungseintritt. Bei der Radiojodtherapie kompensierter autonomer Adenome wird die gesunde Schilddrüse durch Suppression mit Trijodthyronin geschützt.

Die Vorteile der Radiojodtherapie liegen in der hohen Sicherheit der Dauererfolge bei geringer

Belastung für den Patienten, der zuverlässigen Verkleinerung v.a. diffuser Strumen, der geringen Nebenwirkungen und der einfachen Handhabung.

Nachteile der Methode sind die verzögert einsetzende Wirkung, die jedoch durch entsprechende Medikation überbrückt werden kann, und die extrathyreoidale Strahlenbelastung. Auch sollte eine Radiojodtherapie aus Strahlenschutzgründen nur stationär durchgeführt werden.

Akute Nebenwirkungen des Radiojods sind sehr selten. Es kommen vor

a) akute Exazerbation der Hyperthyreose oder einer nicht erkannten Thyreoiditis,
b) Verschlechterung einer endokrinen Ophthalmopathie,
c) Rheumatoide,
d) Psychosen,
e) lokale Schwellungen und
f) Lungenembolien.

Spätschäden durch die intra- oder extrathyreoidale Strahlenbelastung sind bisher nicht nachgewiesen worden. In Langzeitstudien an Kindern und Jugendlichen wurde weder eine erhöhte Inzidenz an Schilddrüsenmalignomen oder Leukämien bei den Patienten noch eine erhöhte Mißbildungs- oder Abortrate der Nachkommen gefunden (Safa et al. 1975).

Eine weitgehend unvermeidliche Komplikation der Radiojodtherapie stellt die Hypothyreose dar, die in der Literatur mit einer Häufigkeit von 10-80%

angegeben wird.

Um das Ziel der Radiojodtherapie, die Euthyreose, zu erreichen, ist eigentlich eine individuelle Dosierung notwendig. Doch selbst wenn alle Funktionswerte der Schilddrüse, ihre Größe und die effektive Halbwertszeit des Radiojod berücksichtigt werden, so besteht noch immer ein nicht meßbarer und in seiner Höhe nicht kalkulierbarer Unsicherheitsfaktor: die individuelle Strahlensensibilität der Schilddrüse.

Dies kann dazu führen, daß nach der Therapie noch eine Resthyperthyreose bleibt, die aber oft durch weitere Gaben von Radiojod noch beseitigt werden kann. Anders jedoch verhält es sich, wenn zu viele Schilddrüsenzellen bei übernormaler Sensibilität zugrundegehen oder gehemmt werden. Dann resultiert eine Hypothyreose, die nur durch lebenslange Einnahme von Schilddrüsenhormonen kompensiert werden kann. Es muß allerdings erwähnt werden, daß solche Hypothyreosen, die schon kurz nach der Therapie auftreten, oft reversibel sind.

Die erwähnte relativ hohe Quote resultierender Hypothyreosen führte man auf zu hohe Dosierung des Radiojods zurück, wobei noch berücksichtigt werden muß, daß insbesondere in der Frühphase der Radiojodtherapie sicher höhere Dosen angewandt wurden als heute.

Es wurden daher Formeln zur Berechnung der Dosis erarbeitet, die die Größe der Schilddrüse, ihre

maximale Jodspeicherung und die effektive Halbwertszeit des Radiojod berücksichtigen (Doering 1957, Horst 1960, Blomfield et al. 1959).

Einige Autoren, in Deutschland v.a. Klein und Reinwein, gehen sogar noch weiter. Sie sind der Meinung, daß auch durch eine ausgiebige prätherapeutische Diagnostik die hyperaktiven und die eher stoffwechselträgen Anteile der Schilddrüse nicht ausreichend differenziert und festgelegt werden können, so daß auch die exakteste Berechnung zu viele Unsicherheitsfaktoren enthält (Klein 1963). Sie befürworten daher eine fraktionierte Radiojodtherapie, das heißt eine Therapie mit mehreren kleinen Dosen. Durch kurzfristige Kontrolluntersuchungen wird die Wirkung überprüft und gegebenenfalls die Therapie so oft wiederholt, bis der Zustand der Euthyreose erreicht ist (Klein 1963, Reinwein 1968, 1973).

Diese Methode erfordert jedoch oft lange Therapiezeiten bis zu zwei Jahren. Auch wird dagegen angeführt, daß durch die Verteilung auf viele Einzeldosen und längere Zeit die Gesamtdosis und damit die Strahlenbelastung erhöht wird (Oberdisse 1960).

Andere Autoren bezweifeln überhaupt, daß durch niedrige Dosierung die Hypothyreosehäufigkeit gesenkt werden kann. Sie stellten fest, daß bei niedriger Dosierung bis 3 mCi zwar tatsächlich in den ersten Jahren nach Therapie selten eine Hypothyreose auftrete, bei langfristiger Beobachtung dann aber der Anteil der Hypothyreosen kontinuierlich zunehme (Glennon 1972, Cevallos 1974).

Cevallos fand außerdem, daß bei höherer Erstdosierung die Kurve umgekehrt verlaufe. Anfangs sei ein steiler Anstieg der Hypothyreosen zu verzeichnen, nach einigen Jahren jedoch sei die Zunahme des Hypothyreoseanteiles nur noch gering. Langfristig gesehen ist der Hypothyreoseanteil bei den verschiedenen Methoden also etwa vergleichbar.

In einer Veröffentlichung von Schneider 1965 wurde schon erwähnt, daß die in den ersten Jahren nach der Therapie auftretenden Hypothyreosen, sog. "Frühhypothyreosen", wohl tatsächlich von der Dosierung abhängig seien, die sog. "Späthypothyreosen" jedoch keinen Zusammenhang mit der Therapiedosis erkennen ließen.

Myhill empfahl 1961, aus vor und nach Verabreichung einer sehr geringen Dosis Radiojod zu gewinnenden Werten nach einer von ihm entwickelten Formel die individuelle Empfindlichkeit der Schilddrüse zu berechnen. Unter Einbeziehung dieses Faktors könne dann mit Hilfe einer zweiten Formel die endgültige Dosis bestimmt werden.

Ein ganz anderes Vorgehen jedoch schlug Wise 1975 vor, die sog. "ablative Radiojodtherapie" in allen Fällen. Er wies auf die Schwierigkeiten hin, bei allen Patienten regelmäßige Funktionskontrollen durchzuführen. Außerdem rechnete er aus, daß eine lebenslange Vollsubstitution aller therapierten Patienten wesentlich geringere Kosten verursache als laufende Kontrolluntersuchungen.

Insgesamt gesehen kann man also sagen, daß es bis

heute noch keine allgemeingültigen Regeln für die Dosierung bei der Radiojodtherapie der Hyperthyreose gibt und daß bis heute diese wichtigste Komplikation, die Hypothyreose, als nicht völlig zu vermeidendes Risiko angesehen werden muß.

Im Gegensatz zu diesen Differenzen bei der Therapie der Hyperthyreose besteht für die Therapie des autonomen Adenoms weitgehende Einhelligkeit. Die Radiojodtherapie des autonomen Adenoms stellt eine echte Alternative zum chirurgischen Vorgehen, der Enukleation, dar. Bei multiplen Adenomen, deren Auffindung dem Chirurgen oft Schwierigkeiten machen kann, ist sie die Methode der Wahl.

Das autonome Adenom ist ein meist als Knoten in der Schilddrüse tastbarer Bezirk, dessen Hormonproduktion unabhängig von der Stimulation durch das Hypophysenhormon TSH (thyroid stimulating hormone) stattfindet und sich damit der Regulation durch die Hypophyse entzieht.

Liegt diese autonome Hormonproduktion noch unterhalb eines Grenzwertes, so daß noch eine Stimulation der Restschilddrüse durch die Hypophyse stattfinden kann, so handelt es sich um ein kompensiertes autonomes Adenom. Szintigraphisch findet sich eine homogen speichernde Schilddrüse mit tastbarem Knoten oder ein speichernder Knoten in einer gut speichernden Schilddrüse, ein sog. "warmer Knoten".

Übersteigt jedoch die Hormonproduktion des Adenoms

einen Schwellenwert, so wird über den physiologischen Reglermechanismus die TSH-Produktion der Hypophyse eingestellt und damit die Restschilddrüse supprimiert. Dies äußert sich szintigraphisch in einem sog. "heißen Knoten", d.h. es speichert nur noch das Adenom, das paranoduläre Gewebe jedoch nicht mehr oder nur gering. Es liegt dann ein dekompensiertes autonomes Adenom vor.

Zwischenformen, sog. fast dekompensierte Adenome, können ebenfalls vorkommen.

Legt man die oben ausgeführte Wirkungsweise der Radiojodtherapie zugrunde, nämlich daß vorwiegend die hyperaktiven Thyreozyten das Radiojod an sich reißen und verstoffwechseln, so ergibt sich daraus zwanglos, eine erhöhte Aufnahme von Radiojod und damit vermehrte Strahlenbelastung des autonomen Adenoms gegenüber der normal arbeitenden Restschilddrüse. Der Therapeut ist hier also in der Lage, gezielt den pathologischen Bezirk anzugreifen und gesundes Gewebe zu schonen.

Beim kompensierten autonomen Adenom wird dies im allgemeinen so erreicht, daß die gesunde Schilddrüse durch Gabe von Schilddrüsenhormonen, meist Trijodthyronin, supprimiert wird, soweit dies die periphere Stoffwechsellage erlaubt.

Damit ist die Radiojodtherapie der chirurgischen Entfernung des Knotens ebenbürtig, bei erhöhtem Operationsrisiko oder Vorliegen multipler Adenome überlegen. Man spricht auch von einer "Radiojodenukleation" des Adenoms.

Auch die Dosisberechnung ist für das autonome Adenom weniger umstritten als bei der Therapie der Hyperthyreose. Es liegt ein umschriebener Bezirk in einer ansonsten gesunden Schilddrüse vor, den es auszuschalten gilt und dessen Größe relativ gut feststellbar ist. Die Dosis liegt im allgemeinen bei 15 - 30 000 rad (Frey et al. 1968, Uthgenannt et al. 1971, Heinze 1975).

Hypothyreosen als Spätfolgen nach Radiojodtherapie autonomer Adenome wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Wie schon erwähnt, wird die Radiojodtherapie auch bei großen euthyreoten Strumen durchgeführt. Die Indikation wird relativ eng gestellt: nur bei Inoperabilität gut speichernder diffuser oder knotiger Strumen mit mechanischer Behinderung wie oberer Einflußstauung oder Tracheal- und/oder Ösophagusstenose.

Bei einer Dosis von im allgemeinen 10 - 15 000 rad ist hier die Radiojodtherapie gut wirksam. Die Besserung subjektiver Symptome wird in der Literatur mit 70-100% angegeben, die Besserung objektiver Befunde mit 50-75% (Kummer 1958, Horst et al. 1960, Keiderling et al. 1964, Frey et al. 1965, Pfannenstiel et al. 1970).

III. Eigene Untersuchungen

1. Zur vorliegenden Arbeit

Am Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen, Nuklearmedizinische Abteilung, werden seit 1961 bei entsprechender Indikation Radiojodtherapien durchgeführt.

In den meisten Fällen handelte es sich um Therapien wegen Hyperthyreose oder autonomen Adenomen sowie in wenigen Fällen um inoperable euthyreote Strumen mit mechanischer Therapieindikation.

Die ebenfalls häufig durchgeführte Radiojodtherapie maligner Schilddrüsentumoren soll hier unberücksichtigt bleiben.

Anhand dieser Untersuchung sollten die Ergebnisse der in den Jahren 1961 bis 1974 durchgeführten Radiojodtherapien gutartiger Schilddrüsenerkrankungen wie Hyperthyreose, autonome Adenome und die Verkleinerungstherapie euthyreoter Strumen zusammengestellt und mit den Angaben aus der Literatur verglichen werden.

2. Durchführung der Radiojodtherapie

a) Indikation

In der Nuklearmedizinischen Abteilung des Med. Strahleninstitutes Tübingen wird eine Radiojodtherapie nur durchgeführt, wenn der Patient

älter ist als 40 Jahre und eine Kontraindikation für die Operation vorliegt
bei Hyperthyreosen, wenn Thyreostatica versagen oder auf Dauer nicht vertragen werden,
bei autonomen Adenomen (kompensierten oder dekompensierten), insbesondere multiplen Adenomen,
und bei großen euthyreoten Strumen, wenn nicht nur subjektive, sondern auch objektive Symptome der mechanischen Behinderung gegeben sind.

b) Ausgangsuntersuchung

Grundsätzlich müssen vor Therapiebeginn ein Radiojod-Zweiphasentest, ein Schilddrüsenszintigramm sowie die in-vitro-Hormonwerte, in der Regel T_3 und T_4, vorliegen. Wegen des großen Einzugsgebietes für Radiojodtherapien (fast ganz Südwürttemberg) können diese Voruntersuchungen auch auswärts durchgeführt werden, damit den Patienten lange mehrfache Anfahrtswege erspart bleiben.

c) Dosis

Die Therapiedosis für Hyperthyreosen und autonome Adenome wird berechnet nach der Formel

$$\text{Dosisäquivalent (rem/100 uCi)} = \frac{20{,}8 \times \text{max.Sp.(\%)} \times \text{eHWZ (d)}}{\text{Gewicht (g)}}$$

max. Sp. = maximale Speicherung der Schilddrüse
eHWZ = effektive Halbwertszeit des ^{131}J
Beide Werte ergeben sich aus dem Radiojod-Zweiphasentest. Das Schilddrüsengewicht wird aus der szintigraphischen Schilddrüsenfläche und dem Tastbefund geschätzt (Billion 1958).

Bei Vorliegen einer Hyperthyreose werden zunächst ca. 10 000 rem gegeben. Eine evtl. erforderliche zweite Therapie wird frühestens nach 6 Monaten mit einer Dosis von ca. 8 000 rem angeschlossen. Auch mit einer evtl. erforderlichen 3. Therapie oder mehr wird mindestens die 6-Monatsfrist zur vorhergegangenen Therapie abgewartet. Es werden dann jeweils maximal 6 000 rem verabreicht.

Bei autonomen Adenomen wird ähnlich verfahren. Die erste Dosis beträgt hier jedoch ca. 15 000 rem, weitere Dosen sollten aber nicht unter 12 000 rem liegen. Der Abstand von mindestens 6 Monaten zwischen zwei Radiojodgaben wird auch hierbei eingehalten.

Wird bei euthyreoten Strumen aus mechanischer Indikation eine Radiojodtherapie durchgeführt, was wegen der strengen Indikationsstellung relativ selten der Fall ist, so beträgt die Dosis ca. 10-12 000 rem. Eine zweite Therapie wird frühestens nach 1 Jahr gegeben, ebenfalls 10-12 000 rem, wenn noch immer eine erhebliche mechanische Beeinträchtigung durch die Struma besteht.

d) <u>stationäre Behandlung</u>

Die Radiojodtherapie wird stationär durchgeführt unter Einhaltung spezieller Strahlen-

schutzmaßnahmen, um eine Kontamination von Umgebung und Umwelt zu vermeiden. Der stationäre Aufenthalt dauert im allgemeinen 6-8 Tage, mindestens jedoch 4 Tage. Der Patient wird entlassen, wenn die Restinkorporation 2 mCi unterschritten hat bzw. die Dosisleistung in 0,5m Entfernung weniger als 1 mR/h beträgt.

3. Material und Methode

In den Jahren 1961-1974 unterzogen sich am Med. Strahleninstitut Tübingen, Nuklearmedizinische Abteilung, insgesamt 213 Patienten einer Radiojodtherapie wegen benigner Schilddrüsenerkrankungen. Für die vorliegende Arbeit wurden die Krankheitsverläufe dieser Patienten einschließlich der Kontrolluntersuchungen bis Ende 1974 ausgewertet, das vorhandene Datenmaterial verschlüsselt und auf Karteikarten erfaßt.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, war das Datenmaterial lückenhaft. Ausgangsuntersuchungen und spätere Kontrollen waren zum Teil auswärts durchgeführt worden und standen uns vielfach für die Auswertung nicht zur Verfügung.

Alle Patienten, deren letzte Untersuchung ein Jahr oder länger zurücklag, wurden angeschrieben, ihnen Fragebogen zugesandt und zu einer Kontrolluntersuchung einbestellt. Auch den Hausärzten wurden Fragebogen zugestellt.

44 Patienten folgten der Aufforderung zur Wiedervorstellung. Bei weiteren 23 Patienten konnte aufgrund

der Angaben in den Fragebögen eine Beurteilung ihrer Schilddrüsenfunktionslage vorgenommen werden.

15 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben. Es konnte den Angaben der Verwandten und Hausärzte entnommen werden, daß in keinem Fall die Todesursache im Zusammenhang mit ihrer Schilddrüsenerkrankung stand. Bei diesen Verstorbenen sowie bei den angeschriebenen Patienten, die nicht geantwortet hatten, wurden der Auswertung, soweit möglich, die Ergebnisse der letzten bei uns durchgeführten Kontrolluntersuchung zugrundegelegt.

In 66 Fällen konnten keine auswertbaren Angaben über den Krankheitsverlauf gewonnen werden.

Die Festlegung der Schilddrüsenfunktionslage erfolgte nach den Ergebnissen des Radiojod-Zweiphasentestes und der in-vitro-Hormonwerte (T_3- und T_4-Test Byk-Mallinckrodt) unter Berücksichtigung der Beschwerden und des klinischen Erscheinungsbildes. Die Normalwerte der verwendeten in-vitro-Tests sind für T_3 11-19%, für T_4 4-11 y%.

Eine Hyperthyreose lag vor bei beschleunigtem Jodumsatz (posttherapeutisch nicht sicher zu verwerten), erhöhtem T_3- und/oder T_4-Wert sowie mehreren klinischen Beschwerden wie Gewichtsabnahme, Wärmeintoleranz, feuchter Haut, Tremor, Diarrhöen und kardialen Symptomen. Als hypothyreot eingestuft wurden Patienten mit erniedrigten in-vitro-, v.a. T_4-Werten und mehreren klinischen Zeichen wie Müdigkeit, Antriebsarmut, Verlangsamung, Kälteintoleranz, Obstipation und trockener Haut. Der TSH-Test wurde im untersuchten Zeitraum bei uns noch nicht durchgeführt.

IV. Eigene Ergebnisse

Von 223 therapierten Patienten lag aus den oben genannten Gründen nur in 148 Fällen für die Auswertung ausreichendes Datenmaterial vor. Diese 148 Fälle setzen sich wie folgt zusammen:

Therapie wegen

1. Hyperthyreose	83
2. autonomem Adenom	51
3. Struma mit mechanischer Indikation	14

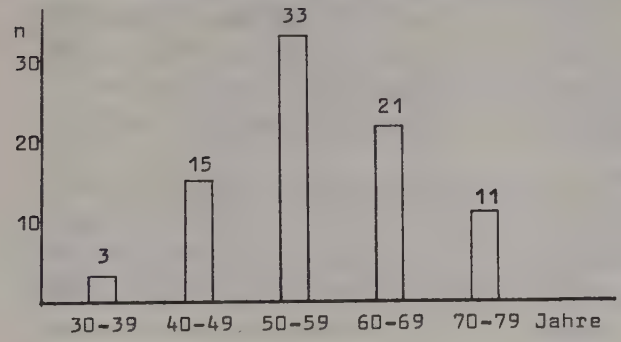
Bei allen Patienten wurde die Therapie mit 131-Jod durchgeführt.

1. Therapie wegen Hyperthyreose

Von den 83 Patienten mit Hyperthyreose waren 76 Frauen und 7 Männer.

Das Alter dieser Patienten lag zwischen 31 und 78 Jahren, im Mittel bei 56,45 Jahren.

Abb.1 Altersverteilung bei Hyperthyreosen



In einem Fall wurde 8 Jahre nach der Radiojodtherapie ein autonomes Adenom festgestellt, das dann chirurgisch entfernt wurde. Die Patientin war 5 Monate nach der Radiojodtherapie euthyreot geworden und auch bis zum Auffinden des Adenoms geblieben. Nach der Operation trat dann eine Hypothyreose auf. Dieser Fall wurde wegen seiner Besonderheit trotz des primären Erfolges der Radiojodtherapie bei der Beurteilung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

Bei den noch verbleibenden 82 Patienten entsprach die posttherapeutische Schilddrüsenfunktionslage zum Zeitpunkt der letzten ausgewerteten Kontrolluntersuchung einer

Hyperthyreose in 12 Fällen (14,6%),
Euthyreose in 62 Fällen (75,6%),
Hypothyreose in 8 Fällen (9,8%).

In 67 Fällen (81,7%) lag als Ausgangsbefund eine Hyperthyreose mit Struma vor, in 15 Fällen (18,3) war keine Schilddrüsenvergrößerung nachweisbar. Wir untersuchten die Frage, inwieweit das Vorliegen einer Struma für das Therapieergebnis von Bedeutung sein könnte.

Bei 12 Patienten mit Struma (17,9%) lag bei der letzten Untersuchung noch eine Resthyperthyreose vor, in der Gruppe ohne Struma fand sich keine Hyperthyreose mehr. In beiden Gruppen bestand in je 4 Fällen eine posttherapeu-

tische Hypothyreose. Das entspricht einem Anteil von 6% in der Gruppe mit Struma, in der Gruppe ohne Struma jedoch 26,7%.

Tab.1 Ergebnisse nach Ausgangsbefunden mit oder ohne Struma (%)

	mit Struma n=67	ohne Struma n=15
Hyperthyreose	12 (17,9)	Ø
Euthyreose	51 (76,1)	11 (73,3)
Hypothyreose	4 (6,0)	4 (26,7)

Dabei erhebt sich die Frage, ob dieser Unterschied zurückzuführen ist auf eine vermehrte Ansprechbarkeit normal großer hyperthyreoter Strumen auf Radiojod beziehungsweise eine verminderte Sensibilität hyperthyreoter Strumen, wie dies auch in der Literatur schon diskutiert wurde.

Eine andere mögliche Fehlerquelle könnte jedoch in der Bestimmung des Schilddrüsengewichts liegen, die nur über indirekte, zum Teil subjektive Parameter (Szintigramm, Tastbefund) erfolgt. Da aber das Schilddrüsengewicht über die angegebene Formel in die Dosisberechnung mit eingeht, würde sich bei einer Fehleinschätzung der Schilddrüsengröße und damit des Gewichts auch eine im Einzelfall zu hohe oder zu niedrige Dosierung ergeben.

Vergleichen wir nun in dem uns vorliegenden Krankengut die applizierten Gesamtdosen. In der Gruppe ohne Struma verteilen sich die niedrigen Dosen (weniger als 5 mCi) und die höheren Dosen (5-10 mCi) gleichmäßig auf jeweils etwa die Hälfte der Fälle. In der Gruppe mit Struma erhielt nur etwa ein Drittel der Patienten weniger als 5 mCi, in etwa der Hälfte der Fälle lag die Dosis zwischen 5-10mCi, und etwa ein Fünftel der Patienten benötigte mehr als 10 mCi Therapiedosis. Die durchschnittliche Gesamtdosis lag in der Gruppe ohne Struma bei 5,8 mCi (2-9 mCi), in der Gruppe mit Struma bei 6,8 mCi (3-13 mCi).

Somit unterscheiden sich zwar die applizierten Dosen im Durchschnitt nicht so stark, wie man vielleicht erwarten würde, insgesamt ist jedoch gut eine Tendenz zu höheren Dosen in der Gruppe mit Struma zu niedrigeren Dosen in der Gruppe ohne Struma festzustellen. Der höhere Anteil der posttherapeutischen Hypothyreosen in der Gruppe ohne Struma dürfte also nicht allein auf eine relativ zu hohe Radiojoddosis zurückzuführen sein. Wir müssen demnach außerdem eine unterschiedliche Sensibilität für Radiojod bei hyperthyreoten Strumen und normal großen hyperthyreoten Schilddrüsen annehmen.

Als nächstes erhebt sich die Frage, ob das Ergebnis einer Radiojodtherapie abhängig ist von

der Ausgangssituation, die zur Radiojodtherapie veranlaßte. Wir gingen hier von drei verschiedenen Ausgangslagen aus: Patienten mit schwerer Hyperthyreose, solche mit leichter Hyperthyreose und medikamentös oder durch Operation vorbehandelte Patienten.

Bei allen drei Indikationsgebieten war es das Ziel, eine euthyreote Stoffwechsellage zu erreichen und zu erhalten. Dies gelang bei 36 primär schweren Hyperthyreosen 29mal (80,6%), bei 24 primär leichten Hyperthyreosen 19mal (79,2%) und bei 22 vorbehandelten Patienten 14mal (63,6%) (siehe Tab.2).

Es zeigt sich somit, daß bei schweren und leichten Hyperthyreosen die Ergebnisse etwa vergleichbar sind. Das angestrebte Ziel einer euthyreoten Funktionslage wird in ungefähr 80% der Fälle erreicht, während der Anteil der Resthyperthyreosen und Hypothyreosen nach Therapie relativ gering ist.

Wesentlich schwieriger jedoch scheint die Steuerbarkeit bei vorbehandelten Patienten zu sein. Nur in etwa 2/3 der Fälle wurde eine euthyreote Funktionslage erreicht, der Anteil der Resthyperthyreosen und Hypothyreosen liegt mit jeweils 18% deutlich höher.

Tab.2 Ergebnisse gegliedert nach schwerer, leichter und vorbehandelter Hyperthyreose (%)

	schwere HT n=36	leichte HT n=24	vorbeh.HT n=22
Hyperthyr.	5 (13,9)	3 (12,5)	4 (18,2)
Euthyr.	29 (80,6)	19 (79,2)	14 (63,6)
Hypothyr.	2 (5,5)	2 (8,3)	4 (18,2)

Nach der Literatur spielt der Beobachtungszeitraum für die Erfolgsbeurteilung einer Radiojodtherapie offenbar eine große Rolle. Wir teilten deshalb unser Krankengut in Gruppen mit folgenden Beobachtungszeiträumen ein:

1. weniger als 1 Jahr
2. 1-3 Jahre
3. 3-6 Jahre
4. mehr als 6 Jahre.

Im Mittel wurden die Patienten 5,5 Jahre lang kontrolliert.

In unserem Material kommt deutlich zum Ausdruck, daß man den tatsächlichen Anteil der resultierenden Hypothyreosen erst nach längerer Zeit erfassen kann. Während der Anteil der Resthyperthyreosen mit längerer Beobachtungszeit prozentual abnimmt, steigt die anfänglich geringe Quote der Unterfunktionen deutlich an. Man könnte sogar den Schluß ziehen, daß sich die tatsächliche Häufigkeit an Hypothyreosen

erst nach mehr als 6 Jahren erfassen läßt.

Tab.3 Ergebnisse nach Beobachtungszeiträumen

	<1 J. n=7	1-3 J. n=20	3-6 J. n=17	>6 J. n=38
Hyperth.	3 (42,9)	4 (20,0)	2 (11,8)	3 (7,9)
Euth.	4 (57,1)	15 (75,0)	14 (82,4)	29 (76,3)
Hypoth.	Ø	1 (5,0)	1 (5,8)	6 (15,8)

In der Literatur ist die Frage der Dosierung sehr umstritten. Insbesondere wird diskutiert, ob eine einmalige, mit Hilfe einer bestimmten Formel errechnete Dosis oder eine franktionierte Therapie mit vielen kleinen Einzeldosen bessere Ergebnisse bringt.

In unserem Krankengut erhielten 41 Patienten, das ist die Hälfte der Fälle, eine einmalige Radiojodtherapie. Die andere Hälfte der Patienten erhielt mehrere Radiojoddosen.

Der Zeitraum zwischen erster und zweiter Therapie war unterschiedlich groß, in 34 Fällen kürzer, in 7 Fällen länger als ein Jahr. Der Abstand zu im Einzelfall erforderlichen weiteren Radiojodgaben wurde für unsere Auswertung nicht berücksichtigt, da dies eine zu starke Aufsplitterung in kleine Gruppen ergeben hätte, die eine brauchbare Aussage

nicht mehr erlaubt hätte.

Eine mehrfache Therapie wurde in 29 Fällen durchgeführt, weil keine ausreichende Besserung der Hyperthyreose zu verzeichnen war. Bei den übrigen 12 Patienten mit Mehrfachtherapie trat nach bereits eingetretener Euthyreose ein Rezidiv auf.

Wir gliederten unser Krankengut hinsichtlich der Dosierung in folgende Gruppen:

1. einmalige Ther. < 5 mCi
2. einmalige Ther. > 5 mCi
3. mehrfache Ther. <10 mCi, 2.Dosis nach <1 J.
4. mehrfache Ther. >10 mCi, 2.Dosis nach <1 J.
5. mehrfache Ther. <10 mCi, 2.Dosis nach >1 J.
6. mehrfache Ther. >10 mCi, 2.Dosis nach >1 J.

Tab.4a Ergebnisse nach Dosierung, einmalige Therapie (%) n=41

	1.	2.
Hyperthyreose	3 (16)	2 (9)
Euthyreose	16 (84)	18 (82)
Hypothyreose	Ø	2 (9)

Bei den 41 Patienten mit einmaliger Therapie konnte in mehr als 80% der Fälle eine euthyreote Stoffwechsellage erzielt werden. Von den Patienten mit mehrfacher Therapie wurden

in den Gruppen 3 und 4 nur etwa 60% euthyreot, während alle Patienten der Gruppen 5 und 6, deren 2. Therapie erst mehr als 1 Jahr nach der ersten Dosis erfolgte, eine normale Stoffwechsellage aufwiesen.

Tab.4b Ergebnisse nach Dosierung, mehrfache Therapie (%) n=41

	3.	4.	5.	6.
Hyperth.	1 (10)	6 (25,0)	Ø	Ø
Euth.	6 (60)	15 (62,5)	2	5
Hypoth.	3 (30)	3 (12,5)	Ø	Ø

Resthyperthyreosen fanden sich in der Gruppe 1 mit niedriger einmaliger Dosis in 16%, in der Gruppe 2 mit höherer einmaliger Dosis in 9% der Fälle. Bei mehrfacher Therapie entspricht der Anteil der Resthyperthyreosen in Gruppe 3 mit niedriger Gesamtdosis etwa dem Ergebnis bei einfacher Therapie, er liegt jedoch in Gruppe 4 trotz hoher Dosierung deutlich darüber (25%).

Von den Patienten mit einmaliger Therapie kamen zwei (9%) in eine hypothyreote Stoffwechsellage, beide Patienten hatten eine höhere Dosis als 5 mCi bekommen. Bei mehrfacher The-

rapie jedoch liegt der Anteil der posttherapeutischen Hypothyreosen mit 6 Patienten 3mal so hoch, wobei prozentual gesehen weniger Patienten mit hoher Gesamtdosis hypothyreot wurden.

Auffällig ist, daß sogenannte "Therapieversager" am häufigsten bei Mehrfachtherapie vorkommen, und zwar wenn die 2. Therapie nach relativ kurzer Zeit, weniger als 1 Jahr, erforderlich wurde. Daß andererseits bei Mehrfachtherapie nach längerer Zeit keine Versager festzustellen sind, erscheint weniger verwunderlich, wenn man bedenkt, daß sicher mehr Fälle, in denen wegen eines Rezidivs nach anfänglicher Besserung die Therapie wiederholt werden mußte, in diese Gruppe fallen dürften.

Sicherlich ist die hier vorgestellte Fallzahl zu gering, um verbindliche Rückschlüsse ziehen zu können. Auch ist in Erwägung zu ziehen, ob sich nicht gerade in der Gruppe der mehrfach therapierten Patienten - und hier vor allem bei den in kurzen Abständen therapierten Patienten - die sogenannten "Problemfälle" verbergen, die auf eine Therapie nur schwer ansprechen.

Nach den uns vorliegenden Ergebnissen bestehen jedoch Anzeichen dafür, daß eine einmalige, gut dosierte Therapie bessere Erfolge bringt als eine aus kleinen Einzeldosen be-

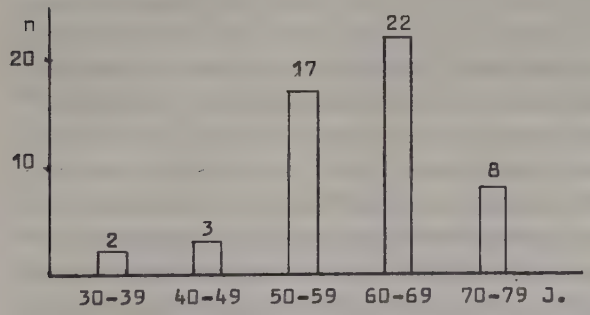
stehende Mehrfachtherapie. Ist jedoch eine weitere Therapie erforderlich, so sollte berücksichtigt werden, daß ein größerer zeitlicher Abstand zur vorhergehenden Therapie möglicherweise bessere Ergebnisse zeitigt.

2. Therapie autonomer Adenome

Wegen autonomer Adenome wurden im untersuchten Zeitraum 51 Patienten mit Radiojod behandelt. Es handelte sich um 50 Frauen und nur um einen Mann.

Die Patienten waren 37-78 Jahre, im Mittel 61,2 Jahre alt.

Abb.2 Altersverteilung bei autonomem Adenom



Anders als in der Therapie der Hyperthyreose, wo die Wiederherstellung einer euthyreoten Funktionslage angestrebt wird, stellt beim

autonomen Adenom die Ausschaltung des autonomen Bezirks das Therapieziel dar. Ist ein solches Adenom "ausgebrannt", kann die Erkrankung als beseitigt betrachtet werden. Die Radiojodtherapie des autonomen Adenoms ist somit eine kausale Therapie, man spricht daher analog zu einer operativen Entfernung von einer "Radiojodresektion" des autonomen Adenoms.

Der Therapieerfolg kann somit in erster Linie nach dem szintigraphischen Befund bewertet werden. Die völlige Ausschaltung äußert sich hier im Vorliegen eines kalten Knotens, eine Besserung ist zu verzeichnen, wenn das paranoduläre Gewebe wieder zur Darstellung kommt beziehungsweise eine gleiche Impulsdichte aufweist wie das Adenom.

In neuerer Zeit wird zur Erfolgsbeurteilung der Radiojodtherapie auch der TRH-Test mit herangezogen, mit dem die Stimulierbarkeit des TSH-Spiegels bestimmt werden kann. Bei den hier vorgestellten Patienten war dieser Test jedoch noch nicht durchgeführt worden, die Bewertung konnte nur nach dem Szintigrammbefund erfolgen. In der Literatur wird jedoch angegeben, daß szintigraphischer Befund und TRH-Test weitgehend übereinstimmen, so daß das Szintigramm als Grundlage unserer Untersuchung eine ausreichende Beurteilung ermöglicht.

In unserem Krankengut lagen dekompensierte Adenome in 40 Fällen (78,4%) und kompensierte Adenome in 11 Fällen (21,6%) vor.

Ein kalter Knoten im Szintigramm fand sich nach Therapie in der Gruppe der dekompensierten Adenome 23mal (57,5%), in der Gruppe der kompensierten Adenome 5mal (45,5%). Eine Besserung war in 15 (37,5%) bzw. 4 (36,3%) Fällen festzustellen. Ein wesentlich unterschiedliches Verhalten dekompensierter und kompensierter Adenome bezüglich der Reaktion auf die Radiojodtherapie liegt somit nicht vor.

Tab.5 Szintigraphischer Befund nach Therapie (%)

	dekomp.Ad.	komp.Ad.	ges.
Ausschaltg.	23 (57,5)	6 (54,6)	29 (56,9)
Besserung	15 (37,5)	4 (36,4)	19 (37,2)
unveränd.	2 (5,0)	1 (9,1)	3 (5,9)

Vor Therapiebeginn bestand in der Gruppe der dekompensierten Adenome bei 29 Patienten (72,5%) eine Hyperthyreose, bei 9 Patienten (22,5%) eine euthyreote Funktionslage. 2 Patienten waren mit Thyreostatika vorbehandelt, sind somit den Hyperthyreosen zuzurechnen.

Die Schilddrüsenfunktionslage nach Therapie entsprach bei 5 Patienten (12,5%) noch einer Hyperthyreose, bei 34 Patienten (85%) einer Euthyreose, und in 1 Fall (2,5%) trat eine Unterfunktion auf. Es handelte sich hier um ein dekompensiertes Adenom mit schwerer Hyperthyreose, das mit einer einmaligen Dosis von weniger als 5 mCi behandelt worden war.

In der Gruppe der kompensierten Adenome fanden sich 6 Patienten mit Hyperthyreose (54,6%), die übrigen 5 Patienten waren euthyreot.

Nach Therapie sank die Zahl der Hyperthyreosen auf 2 Fälle ab (18,2%), 8 Patienten wurden oder blieben euthyreot. In 1 Fall (9,1%) trat eine Schilddrüsenunterfunktion auf bei vorher vorhandener leichter Hyperthyreose.

Interessant ist, daß in keinem Fall einer Euthyreose bei autonomem Adenom durch die Therapie eine Unterfunktion entstand.

Tab.6 Änderung der Schilddrüsenfunktionslage durch die Therapie (%)

	dekomp.Ad. n=40		komp.Ad. n=11	
	vor Th.	nach Th.	vor Th.	nach Th.
Hyperth.	31 (77,5)	5 (12,5)	6 (54,6)	2 (18,2)
Euth.	9 (22,5)	34 (85,0)	5 (45,4)	8 (72,7)
Hypoth.	Ø	1 (2,5)	Ø	1 (9,1)

Bei den Hyperthyreosen konnten wir nachweisen, daß die Beobachtungszeit bei der Auswertung der Therapieergebnisse eine wesentliche Rolle spielt. Wir überprüften daher analog dazu die posttherapeutische Funktionslage bei den autonomen Adenomen in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit.

Auch hierfür teilten wir unser Krankengut in vier Gruppen:
Beobachtungszeit weniger als 1 Jahr
1-3 Jahre
3-6 Jahre
mehr als 6 Jahre.
Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 2,6 Jahre (längste Beobachtungszeit 9,75 Jahre).

Es fällt hierbei auf, daß die beiden einzigen Fälle, in denen eine posttherapeutische Hypothyreose zu verzeichnen war, in den ersten 3 Jahren nach der Therapie auftraten. Bei längerer Beobachtungszeit konnte keine Schilddrüsenunterfunktion mehr festgestellt werden.

Ähnlich verhält es sich bei den Patienten, bei denen die letzte Untersuchung noch eine Resthyperthyreose ergab.

Es ist möglich, daß es sich in diesen Fällen um transitorische Zustände handelt, bis nach Ausschaltung des Adenoms die normale Funktion des paranodulären Schilddrüsengewebes wieder-

hergestellt ist, wie dies auch in der Literatur beschrieben wurde (Frey e.a. 1968).

Tab.7 Posttherapeutische Funktionslage nach Beobachtungszeiträumen (%)

	<1 J. n=11	1-3 J. n=22	3-6 J. n=11	>6 J. n=7
Hyperth.	3 (27,3)	4 (18,2)	Ø	Ø
Euth.	7 (63,6)	17 (77,3)	11	7
Hypoth.	1 (9,1)	1 (4,5)	Ø	Ø

Man kann aus den vorliegenden Ergebnissen jedoch sicherlich den Schluß ziehen, daß auch bei autonomen Adenomen eine endgültige Beurteilung des Therapieerfolges erst nach längerer Verlaufsbeobachtung erfolgen sollte, wenn dieser Zeitraum auch nicht so hoch angesetzt werden muß wie bei den Hyperthyreosen.

Im Gegensatz zur Radiojodtherapie der Hyperthyreosen besteht beim autonomen Adenom weitgehend Einigkeit über die Höhe der Dosierung. Auch bezüglich der Durchführung der Therapie, ob einmalige hohe Dosis oder franktionierte Therapie, war die Diskussion nie so heiß entbrannt wie bei den Hyperthyreosen.

In unserem Krankengut erhielten 34 Patienten (66,7) eine einmalige Radiojoddosis, die in

17 Fällen weniger als 5 mCi betrug. Bei den Übrigen 17 Patienten waren weitere Therapiedosen erforderlich, in 13 Fällen eine zweite, in 3 Fällen auch noch eine dritte Dosis. Mehr als drei Therapien benötigte kein Patient.

Die Einteilung der Patienten erfolgte analog zu der Einteilung bei Hyperthyreose.

1. einf. Ther. < 5 mCi
2. einf. Ther. > 5 mCi
3. mehrf. Ther. <10 mCi, 2.Dosis nach <1 J.
4. mehrf. Ther. >10 mCi, 2.Dosis nach <1 J.
5. mehrf. Ther. <10 mCi, 2.Dosis nach >1 J.
6. mehrf. Ther. >10 mCi, 2.Dosis nach >1 J.

Tab.8a Ergebnisse nach Dosierung, einmalige Therapie (%) n=34

	1.	2.
Hyperthyreose	4 (23,5)	1 (5,9)
Euthyreose	11 (64,7)	16 (94,1)
Hypothyreose	2 (11,8)	Ø

Die Tatsache, daß beide Patienten, bei denen eine Schilddrüsenunterfunktion nach der Therapie festgestellt wurde, mit einer einmaligen Dosis unter 5 mCi behandelt wurden, spricht ebenfalls für die oben geäußerte Vermutung, daß es sich hierbei um transitorische Hypo-

thyreosen gehandelt haben dürfte. Eine Überdosierung kann hier nicht angenommen werden.

Tab.8b Ergebnisse nach Dosierung, mehrfache Therapie (%) n=17

	3.	4.	5.	6.
Hyperth.	Ø	2 (22,2)	Ø	Ø
Euth.	4	7 (77,8)	2	2
Hypoth.	Ø	Ø	Ø	Ø

Andererseits kann aus den Ergebnissen, die in den Tab. 7 und 8 aufgeführt wurden, geschlossen werden, daß die Gefahr einer Hypothyreose auch langfristig gering ist, wenn die Dosis höher angesetzt wird, um eine vollständige Zerstrahlung des Adenoms und Beseitigung der eventuell vorhandenen Hyperthyreose zu erreichen.

3. Euthyreote große Strumen mit mechanischer Indikation

Obwohl im direkten Einzugsbereich des Medizinischen Strahleninstitutes Tübingen ein Kropfendemiegebiet (Schwäbische Alb) gelegen ist, wurden in dem untersuchten Zeitraum nur wenige Patienten mit euthyreoter Struma mit Radiojod behandelt. Dies dürfte daran liegen,

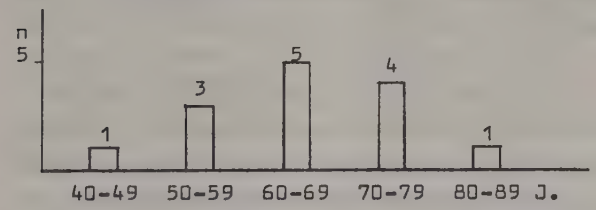
daß die Indikation für eine solche Therapie hier sehr streng gestellt wird. Große euthyreote Strumen werden in der Regel der Operation zugeführt. Die Behandlung mit Radiojod erfolgt nur bei Inoperabilität von Seiten des Patienten oder der Struma und bei Vorliegen mechanisch bedingter Beschwerden.

Insgesamt wurden in dem untersuchten Zeitraum 14 Patienten mit euthyreoter Struma mit Radiojod behandelt, davon waren 13 Frauen.

Bei dieser geringen Fallzahl kann selbstverständlich für die gefundenen Werte keine Allgemeingültigkeit beansprucht werden. Wir stellen daher diese Fälle vor, ohne weitere Schlußfolgerungen zu ziehen.

Das Alter der Patienten lag zwischen 48 und 80 Jahren, im Mittel bei 65,9 Jahren.

Abb.3 Altersverteilung bei euthyreoten großen Strumen



Da, wie oben bereits erwähnt, eine wesentliche Voraussetzung für die Radiojodtherapie in diesen Fällen das Vorliegen mechanisch bedingter Beschwerden war, in erster Linie obere Einflußstauung oder Atemnot bei Trachealstenose, müssen zur Erfolgsbeurteilung vorwiegend subjektive Kriterien, Angaben der Patienten über ihre Beschwerden, herangezogen werden. Ein zusätzlicher, relativ objektiver Parameter ist der Halsumfang, wenn man einmal von Unterschieden in der Messung bei verschiedenen Untersuchern absieht.

Bei unseren 14 Patienten handelte es sich in 13 Fällen um euthyreote Knotenstrumen mit einem durchschnittlichen Halsumfang von 42 cm (37 - 50 cm). In einem Fall lag eine große diffuse Struma mit einem Halsumfang von 50 cm vor.

12 der 14 Patienten (85,7%) gaben nach Therapie eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden an, in 2 Fällen blieben die Beschwerden gleich. Eine Verschlechterung durch die Therapie konnte in keinem Fall festgestellt werden.

Der Halsumfang verminderte sich bei 10 Patienten (71,4%) um durchschnittlich 3,9 cm. Bei 3 Patienten blieb er unverändert, obwohl in allen 3 Fällen die Beschwerden besser geworden waren. In 1 Fall war eine Zunahme des Halsumfanges nach der Therapie zu verzeich-

nen, diese Patientin verspürte keine Beschwerdebesserung.

Tab.9 Beschwerden und Halsumfang (HU) nach der Therapie (n=14)

		Beschwerden gebessert	Beschwerden unverändert
HU	Verminderung	9	1
	unverändert	3	Ø
	Zunahme	Ø	1

Auch bei diesem, wenn auch kleinen, Kollektiv lag unser Interesse darin festzustellten, ob durch die Radiojodtherapie Hypothyreosen entstanden waren, zumal die Angaben im Schrifttum deutliche Unterschiede aufweisen.

Tab.10 Posttherapeutische Schilddrüsenfunktionslage (n=14)

Euthyreose	9 Fälle = 64,3%
Hypothyreose	5 Fälle = 35,7%

Wir fanden in unserem Krankengut verhältnismäßig viele Hypothyreosen, etwa ein Drittel der Patienten kam in eine Schilddrüsenunterfunktion. Alle diese Patienten hatten eine Knotenstruma. Die übrigen 8 Patienten mit

knotiger Struma und die einzige Patientin mit einer großen diffusen Struma blieben euthyreot. Eine Hyperthyreose nach Therapie trat in keinem Fall auf.

Die Aufteilung des Kollektivs nach der Beobachtungszeit zeigt auch hier bei den längeren Verläufen eine prozentuale Zunahme der Hypothyreosequote. Da es sich jedoch gerade bei den längeren Beobachtungszeiten um einzelne Fälle handelt, erübrigen sich weitergehende Schlußfolgerungen.

Tab.11 Ergebnisse nach Beobachtungszeiträumen (%) n=14

	<1 J.	1-3 J.	3-6 J.	>6 J.
Euth.	4 (66,7)	3 (75)	1 (50)	1 (50)
Hypoth.	2 (33,3)	1 (25)	1 (50)	1 (50)

Auch bei der Radiojodtherapie der euthyreoten großen Strumen interessierte uns, ob die Therapieergebnisse möglicherweise abhängig von der Dosierung sein könnten.

7 Patienten erhielten eine einmalige Therapiedosis von weniger als 5 mCi, davon wurden 2 Patienten (33,3%) hypothyreot.

8 Patienten wurden mit höheren Dosen als 5 mCi

behandelt, davon waren in 1 Fall 3 Radiojodgaben mit insgesamt 13 mCi erforderlich. Aus dieser Gruppe wurden 3 Patienten hypothyreot.

Tab.12 Ergebnisse nach Therapiedosis (%)

	<5 mCi	>5 mCi
Euthyreose	4 (66,7)	5 (62,5)
Hypothyreose	2 (33,3)	3 (37,5)

In unserem Kollektiv von insgesamt 14 Patienten, die wegen einer großen euthyreoten Struma mit mechanischer Indikation mit Radiojod behandelt wurden, muß somit ein Zusammenhang zwischen Dosishöhe und Hypothyreosequote verneint werden. Unabhängig von der Dosis wurde in jeder Gruppe etwa ein Drittel der Patienten hypothyreot, bei etwa zwei Dritteln blieb die normale Funktionslage bestehen.

V. Diskussion

Die Radiojodtherapie der benignen Schilddrüsenerkrankungen hat heute neben der medikamentösen Therapie ihren festen Platz. Die chirurgische Behandlung vor allem der Hyperthyreosen wurde weitgehend zurückgedrängt.

Wegen des genetischen Risikos und der Gefahr der Entstehung maligner Erkrankungen, insbesondere Schilddrüsenneoplasmen und Leukämien, wird die Radiojodtherapie vorzugsweise erst im mittleren und höheren Lebensalter durchgeführt.

Betrachtet man die Altersverteilungskurven in unserem Krankengut (Abb. 1-3), so liegt der Altersgipfel im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Patienten unter 40 Jahren wurden nur in Ausnahmefällen mit Radiojod behandelt. Kein Patient war jünger als 30 Jahre.

Zwar fanden Safa e.a. 1975 in einer Langzeitstudie bei Kindern und Jugendlichen, die wegen einer Hyperthyreose mit Radiojod behandelt worden waren, keine erhöhte Mißbildungsrate in der Nachkommenschaft und keine vermehrte Inzidenz maligner Erkrankungen gegenüber der Normalbevölkerung. Es gibt daher Stimmen, die meinen, die Radiojodtherapie könnte die Therapie der Wahl bei Hyperthyreosen im Kindes- und Jugendalter werden (Gerdes 1975).

Es werden jedoch immer wieder Einzelfälle beschrieben, bei denen das Auftreten maligner Erkrankungen

mit einer früher durchgeführten Radiojodtherapie in Zusammenhang gebracht wird (Oberdisse e.a.1967, McKillop e.a.1978). Auch ist einzuwenden, daß für die Entwicklung bösartiger Erkrankungen möglicherweise längere Latenzzeiten notwendig sind, als bisherige Untersuchungen berücksichtigen.

Ein Vergleich unserer Therapieergebnisse mit der Literatur ist schwierig, da die meisten Arbeiten nach unterschiedlichen Gesichtspunkten angelegt und ausgewertet wurden. Teilweise liegen auch keine konkreten Angaben über einzelne Teilaspekte vor.

In der Hyperthyreosetherapie differieren die Angaben über den Anteil der posttherapeutisch vorliegenden Euthyreosen so erheblich (35-92%), daß es eher schwerfällt, in den eigenen Resultaten nicht damit übereinzustimmen (Blomfield e.a.1959, Oberdisse 1960, Brunner e.a.1961, Reinwein e.a.1968, Reinwein e.a.1973, Safa e.a.1975, Emrich 1978).

Bei unseren Patienten war die posttherapeutische Funktionslage in etwa 75% der Fälle euthyreot, bei 15% bestand noch eine Resthyperthyreose, und etwa 10% der Patienten entwickelten nach der Therapie eine Hypothyreose (siehe S.18).

Wie Tab. 1 zeigt, liegt in unserem Krankengut der Anteil der posttherapeutischen Hypothyreosen bei Patienten mit normal großer Schilddrüse deutlich höher als bei Patienten mit Struma (26,7% bzw. 6%). Wir untersuchten deshalb, ob dies möglicherweise durch eine Überdosierung aufgrund einer Fehlbeur-

teilung der Schilddrüsengröße und damit des Gewichtes zustandegekommen sein könnte.

Zwar lagen die durchschnittlichen Therapiedosen in beiden Gruppen nicht sehr weit auseinander (5,8 mCi bzw. 6,8 mCi) und jeweils die Hälfte der Gruppen hatten vergleichbare Dosen erhalten, doch war bei den Patienten mit Struma die Tendenz zu hohen, in der Gruppe ohne Struma zu niedrigen Dosen deutlich zu erkennen (siehe S.20).

Wir ziehen daraus den Schluß, daß zwar bei den geringen Dosisunterschieden durchaus eine leichte Überdosierung bei den normal großen Schilddrüsen vorliegen könnte, diese jedoch nicht alleine für eine so deutlich höhere Hypothyreoserate verantwortlich zu machen sein kann.

In der Literatur wurden beide Möglichkeiten beschrieben. Creutzig e.a. fanden 1976 bei Dosismessungen über der Schilddrüse nach Applikation der Therapiedosis zum Teil erhebliche Differenzen zwischen den tatsächlichen und den aus diagnostischen Werten errechneten Dosismengen, die zu einer Unterdosierung großer und Überdosierung kleiner Schilddrüsen führten. Sie lehnen daher eine Dosisberechnung aus unter diagnostischen Bedingungen gewonnenen Werten, insbesondere unter Einbeziehung der Schilddrüsengröße, ab.

Beierwaltes stellte 1978 eine reziproke Beziehung zwischen applizierter Dosis und Hypothyreoserate fest. Er erklärte dies folgendermaßen: große, vor allem knotige Strumen seien gegen eine Radiojod-

therapie resistenter, weil zwar durch die Therapie aktivere Abschnitte bzw. Knoten zerstört oder geschädigt werden, andere Abschnitte oder Knoten jedoch kompensatorisch ihre Aktivität erhöhen könnten. Dadurch entstehe peripher keine Unterfunktion. Da aber hohe Dosen vorwiegend bei großen Schilddrüsen verabreicht werden, sei die vermeintliche Paradoxie eines geringeren Anteils an Hypothyreosen gerade bei hohen Therapiedosen durchaus logisch.

Eine thyreostatische Therapie der Hyperthyreose während und nach Applikation des Radiojods bis zum Wirkungseintritt der Therapie wird allgemein empfohlen und durchgeführt. Ein signifikanter Einfluß auf das Ergebnis der Radiojodtherapie konnte nicht nachgewiesen werden (Reinwein e.a.1968). Eine langfristige Vorbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen jedoch, wegen deren Ineffektivität dann eine Radiojodtherapie angeschlossen wird, vermindert nach allgemeiner Ansicht die Sensibilität der Schilddrüse für Radiojod.(Oberdisse 1960).

Bei der Überprüfung unseres Krankengutes fanden wir tatsächlich eine unterschiedliche Reaktion der vorbehandelten und der nicht vorbehandelten Hyperthyreosen (siehe Tab.2). Während sich die nicht vorbehandelten Hyperthyreosen unabhängig von ihrem Schweregrad etwa gleich verhielten,(etwa 80% Euthyreosen und 7% Hypothyreosen), zeigten von den vorbehandelten Patienten je etwa ein Fünftel eine Resthyperthyreose oder aber eine Hypothyreose.

Überraschend ist dabei, gerade im Hinblick auf die

ober angeführten Beobachtungen aus der Literatur, der hohe Anteil an Hypothyreosen. Eine Ursache dafür konnten wir nicht finden. Es wäre zwar durchaus denkbar, daß bei einer operativ bereits verkleinerten Schilddrüse durch eine zusätzliche Radiojodtherapie eher eine Hypothyreose entstehen könnte. Doch handelte es sich in keinem Fall um operierte Patienten, sondern immer um eine Vorbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen.

Es ist wohl eher so, daß eine medikamentöse Vorbehandlung über längere Zeit das Verhalten der Schilddrüse verändert, so daß die Reaktion auf die Radiojodtherapie schwer vorauszusehen ist.

Der Blick auf die Tab.3 zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Anteil der Resthyperthyreosen und der posttherapeutischen Hypothyreosen, also der "Therapieversager", und der Beobachtungsdauer. Während im ersten Jahre nach der Therapie noch eine erhebliche Zahl von Patienten (43%) eine SchilddrüsenÜberfunktion aufwiesen, nahmen die Resthyperthyreosen mit der Beobachtungsdauer deutlich ab. Bei einer Beobachtungszeit von über 6 Jahren betrugen sie nur noch 8%.

Mit den posttherapeutischen Hypothyreosen verhielt es sich umgekehrt. In den ersten 6 Jahren nach der Therapie betrug ihr Anteil etwa 5-6%, danach stieg er sprunghaft auf etwa 16% an.

Die Literaturangaben über die jeweiligen Hypothyreosequoten weisen eine erhebliche Streubreite auf

(2-85%), die noch eindrucksvoller ist als die Differenzen hinsichtlich der Euthyreosen (Horst 1960, Brunner e.a.1961, Schneider 1965, Glanzmann e.a. 1973, Safa e.a.1975, von Hofe e.a.1978).

Dies könnte möglicherweise mit einer unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den einzelnen Untersuchungen zusammenhängen, doch ist dies wegen der oft ungenauen oder gar fehlenden Angaben darüber nur schwer beurteilbar.

Die Düsseldorfer Forschergruppe um Klein und Reinwein empfiehlt die fraktionierte Radiojodtherapie mit kleinen Einzeldosen. Mit dieser Art der Durchführung fanden sie auch bei längerer Beobachtungsdauer von 8-11 Jahren nur 3% Hypothyreosen (Reinwein e.a.1968).

Obwohl auch bei uns die Radiojodtherapie fraktioniert durchgeführt wird und die durchschnittliche Gesamtdosis (6,6 mCi, minimal 2, maximal 13 mCi) niedriger liegt als in der oben angeführten Untersuchung von Reinwein e.a. (im Mittel 9,2 mCi, minimal 1,5, maximal 26 mCi), so müssen wir doch eine deutlich höhere Hypothyreoserate verzeichnen (16% nach mehr als 6 Jahren Beobachtungszeit, siehe Tab.3).

Auch fanden wir, wie die Tab. 4a und 4b zeigen, in der Patientengruppe, die nur mit einer einmaligen Therapiedosis behandelt wurde, deutlich mehr Euthyreosen (80%) sowie weniger Hypothyreosen (9%) als in der Gruppe, die mehrere Radiojodapplikatio-

nen benötigte (60% bzw. 15%).

Glennon e.a. berichteten 1972, daß bei einer niedrig dosierten Radiojodtherapie zwar der Anteil der früh auftretenden Hypothyreosen deutlich geringer sei als bei hohen Dosen, dann aber weiter zunehme. Bei längeren Beobachtungszeiten (mehr als 10 Jahre) entspreche die Hypothyreosequote dann aber der bei hohen Therapiedosen.

Cevallos e.a. wiederum wiesen 1974 nach, daß bei hohen Therapiedosen der initiale Anstieg der Hypothyreoserate steiler erfolgt als bei niedrigen Dosen, danach jedoch die jährliche Zunahme in beiden Gruppen etwa vergleichbar sei.

Nach unseren Ergebnissen könnte bei einer einmaligen Radiojodtherapie (Tab.4a) eine Abhängigkeit der Therapieergebnisse von der Dosis vorliegen, denn die Gruppe mit höherer Therapiedosis weist weniger Resthyperthyreosen (9%), jedoch mehr Hypothyreosen (9%) auf als die Gruppe mit niedriger Therapiedosis (16% bzw. 0%).

Bei einer Mehrfachtherapie dagegen (siehe Tab.4b) ist ein Zusammenhang der Resultate mit der Höhe der verabreichten Gesamtdosis nicht nachweisbar. Hier finden sich bei den Patienten, die nur eine niedrige Dosis bekamen, weniger Resthyperthyreosen (10%) und mehr Hypothyreosen (30%) als in der Gruppe mit hoher Gesamtdosis (25% bzw. 12,5%).

Allerdings fanden wir keinerlei Therapieversager

unter den Patienten, bei denen weitere Therapien erst mehr als 1 Jahr nach der ersten Dosis verabreicht wurde. Möglicherweise könnte also die Einhaltung eines längeren zeitlichen Abstandes einer erforderlichen Mehrfachtherapie zur ersten Radiojodgabe die Ergebnisse weiter verbessern.

Zusammenfassend kann man sagen, auch im Hinblick auf die Literatur, daß zwar die unter hochdosierter Therapie hohe Hypothyreosequote durch Senkung der Dosis auf einen individuell optimalen Wert möglicherweise etwas vermindert werden kann. Eine völlige Vermeidung posttherapeutischer Hypothyreosen scheint jedoch auch bei niedrig angesetzter Dosierung nicht möglich zu sein.

Auch die in den letzten Jahren verschiedentlich gemachten Versuche, durch Einsatz des 125-Jod, dessen Gammastrahlung eine geringere Reichweite hat als die ß-Strahlung des 131-Jod, die Hypothyreoserate weiter zu senken, lassen keine Überlegenheit dieses Isotops erkennen (Gerdes 1975, Glanzmann e.a.1975, Lewitus 1977, Horst e.a.1979).

Im Gegensatz zum symptomatischen Charakter der Radiojodtherapie bei der Hyperthyreose stellt sie beim autonomen Adenom eine kausale Therapie dar. Sie ist imstande, das Adenom zu zerstrahlen und damit die Krankheitsursache zu beseitigen, ohne die gesunde Restschilddrüse damit wesentlich zu schädigen. Die Radiojodtherapie ist hier somit als echte Alternative zur operativen Resektion anzusehen.

Ein Vorteil der chirurgischen Behandlung ist der rasche Wirkungseintritt, sofern das Adenom vollständig entfernt werden kann. Der Vorteil der Radiojodtherapie liegt in der einfachen Durchführung unter Wegfall des Operationsrisikos.

Der Operation wird dann der Vorzug gegeben werden, wenn bei jungen Patienten die Strahlenbelastung vermieden werden soll oder wenn durch die Resektion eine große Struma verkleinert werden kann.

Eine Größenabnahme der Struma mittels Radiojodtherapie, die ja durchaus ebenfalls möglich wäre, sollte beim autonomen Adenom vermieden werden, da damit eine größere Strahlenbelastung der Restschilddrüse verbunden wäre, die zu einer Zunahme des Hypothyreoserisikos führen würde.(Heinze e.a. 1977).

Des weiteren ist bei großen Adenomen mit nur kleiner Restschilddrüse die Operation die Methode der Wahl, da die für die Zerstrahlung großer Adenome erforderlichen Dosen im möglicherweise karzinogenen Bereich liegen (Gorman e.a.1978).

Eine thyreostatische Langzeittherapie ist bei autonomen Adenomen wenig sinnvoll. Antithyreoidale Substanzen werden nur bei gleichzeitig bestehender hyperthyreoter Funktionslage kurzfristig zur Dämpfung der Hyperthyreose eingesetzt, z.B. zur Operationsvorbereitung.

Vor einer Radiojodtherapie sind Thyreostatika

kontraindiziert, weil der sinkende Schilddrüsenhormonspiegel eine thyreotrope Stimulation des paranodulären Gewebes hervorruft. Dieses würde dann ebenfalls Radiojod aufnehmen, und die angestrebte selektive Zerstrahlung des Adenoms wäre damit unmöglich.

Vergleichen wir unsere Ergebnisse (siehe Tab.5) mit denen anderer Autoren, so ergibt sich eine gute Übereinstimmung. Wir konnten nach dem szintigraphischen Befund in 56,9% der Fälle eine völlige Ausschaltung und in 37,2% eine Besserung der Adenome feststellen. Zusammengenommen ergibt dies eine Besserung in 74,5% der Fälle. Die vergleichbaren Angaben in der Literatur schwanken zwischen 72% und 87% (Uthgenannt e.a.1971, Kempe e.a.1973, Heinze e.a.1975, Heinze e.a.1977, Emrich 1978).

Im Hinblick auf die szintigraphischen Ergebnisse unterscheiden sich dekompensierte und kompensierte autonome Adenome nicht wesentlich in ihrer Reaktion auf Radiojod. Der prozentual höhere Anteil unveränderter Befunde in der Gruppe der kompensierten Adenome dürfte auf die geringe Fallzahl in dieser Gruppe zurückzuführen sein.(1/11, siehe Tab.5).

Betrachten wir jedoch die posttherapeutische Schilddrüsenfunktionslage (siehe Tab.6), so finden wir in der Gruppe der dekompensierten Adenome deutlich bessere Ergebnisse. 85% dieser Patienten waren nach der Therapie euthyreot, in der

Gruppe der kompensierten Adenome jedoch nur 73%, obwohl vor der Therapie der Anteil der Euthyreosen bei den dekompensierten Adenomen deutlich geringer war als bei den kompensierten (22,5% bzw. 45,4%). Auch die Zahl der posttherapeutischen Hypothyreosen war mit 2,5% bei den dekompensierten Adenomen niedriger als in der Gruppe der kompensierten Adenome (9%). In der Literatur sind solche Beobachtungen nicht beschrieben.

Interessant ist, daß in beiden Gruppen alle Patienten, die nach der Therapie hypothyreot wurden, vorher eine Überfunktion aufwiesen. In keinem Fall entstand aus einer euthyreoten eine hypothyreote Funktionslage.

In unserem Krankengut wurden alls nach der Therapie von der euthyreoten Funktionslage abweichenden Fälle in den ersten 3 Jahren nach Behandlungsbeginn festgestellt. Bei längerer Beobachtungszeit fanden wir alle Patienten euthyreot (siehe Tab.7).

Diese Beobachtung sowie die Tatsache, daß gerade in den Fällen einer posttherapeutischen Hypothyreose nur geringe Radiojoddosen unter 5 mCi verabreicht worden waren (siehe Tab.8a), lassen vermuten, daß es sich dabei um transitorische Zustände bis zum Wiedereintritt der vollen Funktionsfähigkeit des gesunden Schilddrüsengewebes gehandelt haben dürfte.

Differenzieren wir unsere Therapieergebnisse nach der Zahl der applizierten Dosen, d.h. einmalige oder mehrfache Therapie, so finden wir in der er-

sten Gruppe deutlich bessere Ergebnisse bei höherer Dosierung (94% Euthyreosen, 6% Resthyperthyreosen) als bei niedrigen Therapiedosen unter 5 mCi (65% Euthyreosen, 23% Resthyperthyreosen, 12% Hypothyreosen). Bei Mehrfachtherapie liegt der Anteil an Resthyperthyreosen jedoch gerade bei hoher Gesamtdosis über 10 mCi mit 22% recht hoch.(siehe Tab.8a und 8b).

Dies entspricht den Angaben in der Literatur. In den letzten Jahren wiesen bereits mehrere Autoren (Heinze e.a.1977, Swoboda e.a.1979) darauf hin, daß beim autonomen Adenom eine einmalige hochdosierte Therapie günstigere Ergebnisse zeitige als eine fraktionierte Behandlung. Das gelte auch für die Fälle, in denen die Gesamtdosis der Mehrfachtherapie die hohe einzeitige Dosis übersteige. Hierfür war allerdings der Gesichtspunkt maßgebend, daß eine mehrfache Therapie das gesunde Gewebe wegen der im Intervall erfolgenden Reaktivierung stärker schädige und damit das Hypothyreoserisiko größer werde.

Diese Vorstellung wird zwar in unseren Ergebnissen nicht bestätigt. Bei allerdings wenigen mehrfach therapierten Adenomen (n=17, siehe Tab.8b) fand sich keine Hypothyreose.

Da aber auch wir in der Gruppe der mit einer einzeitigen hochdosierten Radiojodgabe behandelten Patienten ebenfalls die besten Ergebnisse verzeichnen konnten, möchten wir diese Forderung unterstützen, Adenome mit einer einmaligen hohen Radiojoddosis zu behandeln. Das Risiko der Ent-

stehung einer Hypothyreose erhöht sich nach unseren Ergebnissen dadurch nicht. Wir hoffen, daß wir unsere Therapieresultate dadurch noch weiter verbessern können.

Die Radiojodverkleinerungstherapie großer euthyreoter Strumen wird im allgemeinen selten durchgeführt, weil die Indikation nur bei Inoperabilität und mechanischer Behinderung als gegeben betrachtet wird. Die operative Resektion wird bei mechanischen Beschwerden nach wie vor als die Methode der Wahl angesehen. Allerdings stellen manche Autoren (Oberdisse e.a.1967, Keiderling e.a.1964, Rösler e.a.1965) nach ersten guten Erfahreungen die Indikation für die Radiojodtherapie inzwischen großzügiger.

In dem untersuchten Zeitraum wurden bei uns nur 14 Patienten wegen einer euthyreoten Struma mit mechanischer Behinderung behandelt. Aus Tab.9 ist ersichtlich, daß sich die subjektiven Beschwerden fast in allen Fällen (12/14, 85,7%) durch die Radiojodtherapie besserten. Der Halsumfang nahm in 10 Fällen (71,4%) ab, bei einer Patientin jedoch auch nach der Therapie noch um weitere 2 cm auf 42 cm zu.

Diese Ergebnisse stimmen recht gut mit den Angaben der Literatur überein. Die Besserung der subjektiven Beschwerden wird in etwa 80-95% beschrieben, eine Besserung objektiver Kriterien erfolgte in etwa 64-75% (Kummer 1958, Keiderling e.a.1964, Frey e.a. 1965, Rösler e.a.1965, Oberdisse e.a.

1967, Pfannenstiel e.a.1970). Auch eine Zunahme des Halsumfanges nach Therapie in Einzelfällen wurde beobachtet (Keiderling e.a.1964).

Aus Tab.10 geht hervor, daß wir in unserem Krankengut sehr viele posttherapeutische Hypothyreosen fanden (35,7%), im Gegensatz zur Literatur, wo der Hypothyreoseanteil nur bis zu 10% ausmacht (Keiderling e.a.1964, Frey e.a.1965, Rösler e.a. 1965, Oberdisse e.a.1967, Pfannenstiel e.a.1970).

Dieser hohe Anteil posttherapeutischer Hypothyreosen überrascht umso mehr, als die in der Literatur angegebenen Therapiedosen (30-40 mCi, in Einzelfällen bis 80 mCi) wesentlich höher liegen als die unsrigen (bis 10 mCi, in 1 Fall 13 mCi). Eine Überdosierung kann also nicht die Ursache dafür sein.

Entsprechend konnten wir auch, bezogen auf unser Krankengut, keinen Zusammenhang zwischen Dosishöhe und Hypothyreosequote nachweisen. Der Anteil an Hypothyreosen betrug sowohl bei niedriger Dosis unter 5 mCi als auch bei den höheren Dosen jeweils ein Drittel (siehe Tab.12).

Die meisten unserer Patienten konnten nur kurze Zeit beobachtet werden (10 in den ersten 3 Jahren). Langzeitergebnisse liegen uns somit nur in Einzelfällen vor. Wir können daher keine Aussage darüber machen, ob die Beobachtungsdauer einen wesentlichen Einfluß auf die Resultate hat.

Es handelt sich in allen diesen Fällen einer post-

therapeutischen Hypothyreose um Knotenstrumen. Daher wäre es nach der Theorie von Beierwaltes 1978 denkbar, daß mit der Zeit einzelne, durch die Radiojodtherapie weniger beeinträchtigte Knoten die Unterfunktion kompensieren können.

Allerdings waren 3 dieser 5 Patienten, die eine Unterfunktion entwickelten, deutlich älter als 70 Jahre und die Operation wegen des hohen altersbedingten Risikos abgelehnt worden. Eine mangelhafte Reaktivierungs- und Kompensationsfähigkeit der Schilddrüse im Alter könnte deshalb als Ursache für die Hypothyreose in diesen Fällen in Frage kommen.

Auch sollte man nicht vergessen, daß gerade bei Inoperabilität solcher großer Strumen die Radiojodtherapie die einzige Möglichkeit darstellt, mit hoher Zuverlässigkeit die mechanisch bedingten Symptome zu bessern. In Anbetracht dieser Tatsache sollte das Risiko einer Unterfunktion der Schilddrüse nicht allzu hoch bewertet werden, zumal es sich meist um Patienten in hohem Alter handelt und eine Hypothyreose durch Einnahme von Schilddrüsenhormonen leicht ausgeglichen werden kann.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Therapieergebnisse bei 213 Patienten zusammengestellt, die in den Jahren 1961-1973 in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Medizinischen Strahleninstitutes der Universität Tübingen wegen benigner Schilddrüsenerkrankungen einer Radiojodtherapie unterzogen wurden. Insgesamt konnten nur 148 Krankheitsverläufe für die Arbeit ausgewertet werden. Wir unterteilten das Kollektiv nach den verschiedenen Krankheitsgruppen:

Hyperthyreosen	83
autonome Adenome	51
euthyreote Strumen mit mechanischer Indikation	14

In Übereinstimmung mit der Literatur fanden wir bei den wegen Hyperthyreose behandelten Patienten nach Therapie 75,6% Euthyreosen, 14,6% Resthyperthyreosen und 9,8% Hypothyreosen. Wir stellten fest, daß sowohl die Hyperthyreosen ohne Struma als auch vorbehandelte Hyperthyreosen stärker zur Entwicklung einer posttherapeutischen Hypothyreose neigen. Bei den vorbehandelten Patienten blieben außerdem mehr Resthyperthyreosen. Es wurden die möglichen Ursachen überprüft und diskutiert. Auch die Beobachtungsdauer spielt für die Therapieresultate eine erhebliche Rolle. Bei langer Beobachtungszeit nimmt der Anteil der Resthyperthyreosen ab, der der Hypothyreosen deutlich zu. Eine sichere Dosisabhängigkeit der Ergebnisse konnten wir bei den Hyperthyreosen nicht nachweisen. Ein

Einfluß der Dosishöhe ist jedoch bei einzeitiger Therapie nicht auszuschließen. Die fraktionierte Behandlung brachte eher schlechtere Resultate, wenn sie in kurzem zeitlichem Abstand zur ersten Radiojodgabe erfolgte.

Unsere Therapieergebnisse bei autonomen Adenomen entsprechen ebenfalls etwa den Angaben in der Literatur. Wir konnten in 74,5% der Fälle eine Ausschaltung des Knotens oder eine Besserung des Szintigraphiebefundes verzeichnen. Dekompensierte und kompensierte Adenome unterscheiden sich vom szintigraphischen Befund her nicht wesentlich in ihrem Verhalten. Dekompensierte Adenome zeigen jedoch funktionell bessere Ergebnisse. Nach unseren Beobachtungen ist anzunehmen, daß es sich bei den wenigen posttherapeutischen Hypothyreosen (3,9%) um transitorische Funktionslagen handelt. Längere Zeit nach Therapie traten keine Hypothyreosen mehr auf. Bei autonomen Adenomen scheint eine einzeitige hochdosierte Therapie günstigere Ergebnisse zu bringen, ohne daß das Hypothyreoserisiko erhöht wird.

Die Radiojodverkleinerungstherapie euthyreoter Strumen zeitigte hinsichtlich der mechanischen Behinderung gute Resultate. Die subjektiven Beschwerden besserten sich bei 85,7%, der Halsumfang nahm in 71,4% der Fälle ab. Dies stimmt mit der Literatur überein. Wir fanden jedoch deutlich mehr Hypothyreosen (35,7%), als in der Literatur angegeben wird. Die möglichen Gründe hierfür wurden besprochen.

Literaturverzeichnis

ALBERS, D.: Schilddrüsenfunktionsdiagnostik für die Praxis
Ärzteblatt Baden-Württemberg 8, 353-357 (1975)

ALEXANDER, W.D., R. MCG. HARDEN, J. SHIMMINS, D. MCLARTY, P. MCGILL: Treatment of thyrotoxicosis based on thyroidal suppressibility
Lancet 1967/II, 681-688 (1967)

BAY, V.: Diagnostik und Therapie der Hyperthyreose
Dt. Ärzteblatt 16, 1089-1093 (1976)

BEIERWALTES, W.H.: The treatment of hyperthyroidism with iodine-131
Sem.Nucl.Med. 8, 95-103 (1978)

BELL, E.: Therapie der Hyperthyreose mit 131-Jod bei diffuser Struma
Nuclearmediziner 2, 214-220 (1979)

BILLION, H.: Zur Dosisberechnung bei der Radiojodtherapie der Hyperthyreose
Röfo 88, 460-464 (1958)

BLOMFIELD, G.W., H. ECKERT, M. FISHER, H. MILLER, D.S. MUNRO, G.M. WILSON: Treatment of thyrotoxicosis with 131J
Brit.Med.J. 1959/I, 63-74 (1959)

BÖRNER, W., E. FÄHRER, E. MOLL, C. REINERS, G. RUPPERT, K. SEYBOLD: Therapie der euthyreoten Struma
Klinikarzt 5, 724 (1976)

BRUNNER, H.E.: Die Prüfung der Schilddrüsenfunktion mit radioaktivem Jod
Schweiz.Med.Wschr. 91, 253-259 (1961)

BRUNNER, H.E., A. LABHART: Die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktivem Jod
Schweiz.Med.Wschr. 91, 1269-1272 (1961)

CÁRDENAS, R., J. OLIVA; Treatment of the autonomous "hot" nodule of the thyroid with 131J
Nucl.Med. 8, 339-348 (1969)

CEVALLOS, J.L., G.A. HAGEN, F. MALOOF, E.M. CHAPMAN: Low-dosage 131J therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiters)
New Engl.J.Med. 290, 141-143 (1974)

CHECK, W.: High marks for hyperthyroid therapies
J.Amer.Med.Ass. 240, 1832-1833 (1978)

CREUTZIG, H., H. HUNDESHAGEN: Ist eine Dosisberechnung für die Radiojodtherapie möglich?
Nucl.Med. 15, 233-236 (1976)

DOERING, P.: Gewichtsbestimmung der menschlichen Schilddrüse mit der Szintigraphie
Klin.Wschr. 35, 944-945 (1957)

EDITORIAL: Thyrotoxicosis: The wheel turns
Lancet 1974/I, 1024-1025 (1974)

EMRICH, D.: Diagnostik und Therapie des autonomen Adenoms der Schilddrüse
Med.Welt 29, 1072-1074 (1978)

EMRICH, D., F. AHRENS: Zur Therapie der Schilddrüsenüberfunktion
Dtsch.Med.Wschr. 95, 814-823 (1970)

FEINE, U., K. Z. WINKEL: Nuklearmedizin. Szintigraphische Diagnostik
Stuttgart Thieme 1969

FLICKINGER, F.W., G.L. JACKSON, N.M. BLOSSER: Twelve-year experience of radioactive iodine uptake in hyperthyroid patients
J.Amer.Med.Ass. 241, 1685 (1979)

FREY, K.W., H.G. HEINZE, E. KOLB: Radiojodbehandlung des multiplen autonomen Adenoms der Schilddrüse
Röfo 108, 586-595 (1968)

FREY, K.W., D.W. LOCHER, H.G. HEINZE: Radiojodtherapie der Struma benigna
Münchn.Med.Wschr. 107, 1209-1214 (1965)

GERDES, H.: Was ist gesichert in der Therapie der Hyperthyreose?
Internist 16, 557-565 (1975)

GILLICH, K.H., H.L. KRÜSKEMPER: Klinische Untersuchungen zur Wirkungsgeschwindigkeit verschiedener Thyreostatika
Dtsch.Med.Wschr. 94, 314-318 (1969)

GLANZMANN, CH., W. HORST: Ergebnisse der Therapie der Hyperthyreose mit 125-Jod
Nucl.Med. 14, 207-218 (1975)

GLANZMANN, CH., W. HORST: Therapie der Hyperthyreose mit 125-Jod: Erfahrungen bei 93 Patienten 3-5 Jahre nach Behandlung und Vergleich mit 131-Jod-Therapie
Strahlentherapie 155, 1-5 (1979)

GLANZMANN, CH., F. KAESTNER, W. HORST: Therapie der Hyperthyreose mit Radioisotopen des Jods: Erfahrungen bei über 2000 Patienten
Klin.Wschr. 53, 669-678 (1975)

GLENNON, J.A., E.S. GORDON, C.T. SAWIN: Hypothyroidism after low-dose 131-J treatment of hyperthyroidism
Ann.Int.Med. 76, 721-723 (1972)

GORMAN, C.A., J.S. ROBERTSON: Radiation dose in the selection of 131-J or surgical treatment for toxic thyroid adenoma
Ann.Int.Med. 89, 85-90 (1978)

HEDLEY, A.J., J.C.G. PEARSON: Review of patients after 131-J treatment for thyrotoxicosis
Brit.Med.J. 1978/II, 1569 (1978)

HEINZE, H.G., K.J. PFEIFFER, Z. LICHTENSTEIN: Radiojodtherapie des autonomen Adenoms
Dtsch.Med.Wschr. 100, 2203-2208 (1975)

HEINZE, H.G., C.R. PICKARDT, P.C. SCRIBA: Das autonome Adenom der Schilddrüse
Dtsch.Med.Wschr. 100, 2223-2225 (1975)

HEINZE, H.G., C.R. PICKARDT, G. SWOBODA, K. HORN, F. ERHARDT, P.C. SCRIBA: Schilddrüsenfunktion nach Radiojod-Resektion des autonomen Adenoms der Schilddrüse
Nucl.Med. 16, 224-231 (1977)

VON HOFE, S.E., S.G. DORFMAN, R.F. CARRETTA, R.L. YOUNG: The increasing incidence of hypothyroidism within one year after radioiodine therapy for toxic diffuse goiter
J.Nucl.Med. 19, 180-184 (1978)

HORST, W.: Strahlentherapie der Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod (131-J)
Internist 1, 373-384 (1960)

HORST, W., CH.GLANZMANN, G. SIALER: Grundlagen, Indikationen und Ergebnisse der Therapie mit Radiojod unter besonderer Berücksichtigung der 125-Jod-Behandlung von Hyperthyreosen
Nuclearmediziner 2, 221-225 (1979)

HORST, W., H. RÖSLER, C. SCHNEIDER, F. HEINZEL, B. CONRAD: Differentialdiagnostik, Therapie und Pathophysiologie des toxischen Adenoms
aus: HOFFMANN, G. Radioisotope in der Endokrinologie 311-318
Stuttgart: Schattauer 1965

HORSTER, F.A.: Autonomes Schilddrüsenadenom und kalter Knoten - aktive Therapie oder abwartendes Beobachten?
Internist 20, 142-146 (1979)

HORSTER, F.A., E. KLEIN, K. OBERDISSE, D. REINWEIN: Ergebnisse der Behandlung von Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen
Dtsch.Med.Wschr. 90, 377-382 (1965)

JACKSON, G.L.: Radioiodine treatment of thyrotoxicosis
New Engl.J.Med. 290, 805-806 (1974)

JAFFE, H.L., M.H. ROSENFELD, F.W. POBIRS, L.J. STUPPY: Radioiodine treatment of euthyroid cardiac disease
J.A.M.A. 159, 434-439 (1955)

KEIDERLING, W., D. EMRICH, CH. HAUSWALDT, G. HOFFMANN: Ergebnisse der Radiojodverkleinerungstherapie euthyreoter Strumen
Dtsch.Med.Wschr. 89, 453-457 (1964)

KEMPE, H., G. HOFFMANN: Diagnostik und Behandlung des autonomen Adenoms der Schilddrüse mit Radiojod
Münchn.Med.Wschr. 115, 206-208 (1973)

KLEIN, E.: Die fraktionierte Radiojodtherapie der Hyperthyreose
Nucl.Med. 3, 251-262 (1963)

KLEIN, E., J.-L. KRÜSKEMPER, D. REINWEIN, K. SCHWARZ, P.C. SCRIBA: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten
Dtsch.Med.Wschr. 96, 752-754 (1971)

KRASEMANN, P.-H.: Indikationen zur Strumaresektion
Klinikarzt 5, 757-766 (1976)

KUMMER, P.: Behandlung der Trachealstenose inoperabler Strumen mit Radiojod
Münchn.Med.Wschr. 100, 272-275 (1958)

LAMBERG, B.-A.: Therapie der Hyperthyreose
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 76, 788-797 (1970)

LEWITUS, Z.: Bewertung der Therapieresultate bei 100 hyperthyreotischen Patienten, die mit kleinen Dosen von Jod 125 und Jod 131 behandelt wurden
aus: Nuklearmedizin. 13.Internat. Jahrestagung d. Ges.f.Nukl.Med.
Stuttgart: Schattauer 1977

LIVERGANT, J.E., G.S. KOLESNIKOVA: Histostrukturelle Besonderheiten und Strahlenresistenz des Gewebes der diffusen toxischen Struma unter Therapie mit 131-Jod
Radiobiol.Radiother. 16, 165-172 (1975)

LIVERGANT, J.E., A.F. VLADIMIROVA, I.N. LOZINSKAJA: Beurteilung der Effektivität der Radiojodtherapie der Thyreotoxikose nach Befunden der radioimmunologischen Bestimmung des thyreotropen Hypophysenhormons
Radiobiol.Radiother. 19, 632-636 (1978)

LUNDELL, G., J. JONSSON: Thyroid antibodies and hypothyroidism in 131-J therapy for hyperthyroidism
Acta Radiol. (Ther.) 12, 443-453 (1973)

MCKILLOP, J.H., J.A. DOIG, J.S. KENNEDY, J.A. THOMSON, W.R. GREIG: Laryngeal malignancy following iodine-125 therapy for thyrotoxicosis
Lancet 1978/II, 1177-1179 (1978)

MERTZ, D.P., B. KOCH: Verminderte Strahlensensibilität hyperthyreoter Strumen bei endokriner Ophthalmopathie
Münchn.Med.Wschr. 119, 945-948 (1977)

MÖDDER, G., H. KUTZIM, E. HORMAN, U. BUSCHSIEWEKE: Hypothyreoserisiko bei 131-Jod-Therapie der Hyperthyreose
Nuklearmediziner 2, 237-243 (1979)

MYHILL, J., T.H. ODDIE, F.F. RUNDLE, I.B. HALES, I.D. THOMAS: System of radioiodine therapy for thyrotoxicosis and nontoxic goiter involving measurement of thyroidal radiosensitivity
J.Clin.Endocr. 21, 817-825 (1961)

NEAL, F.E.: Results of radioactive iodine treatment in thyrotoxicosis
aus: HOFFMANN, G. Radioisotope in der Endokrinologie 303-309
Stuttgart Schattauer 1965

NOFAL, M.N., W.H. BEIERWALTES, M.E. PATNO: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide 131-J: a 16 year experience
J.Amer.Med.Ass. 197, 605-609 (1966)

OBERDISSE, K: Die Hyperthyreose
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 66, 56-90 (1960)

OBERDISSE, K., E. KLEIN: Die Krankheiten der Schilddrüse
Stuttgart: Thieme 1967

PFANNENSTIEL, P.: Nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Klinikarzt 5, 727-734 (1976)

PFANNENSTIEL, P., G. HOFFMANN, G.H. GRAML, H. BLOEDHORN: Erfolgsbeurteilung der Radiojodverkleinerungstherapie euthyreoter Strumen mit Hilfe elektronischer Datenverarbeitung
Therapiewoche 20, 3308-3310 (1970)

PICKARDT, C.R.: Die Behandlung autonomer Adenome der Schilddrüse
Dtsch.Med.Wschr. 103, 922-923 (1978)

PICKARDT, C.R., G. EINHÄUSER, F. ERHARDT, H.G. HEINZE, K. HORN, P.C. SCRIBA: Schilddrüsenfunktion nach Radiojodtherapie einer Hyperthyreose: Thyroxin, Trijodthyronin und TSH-Antwort nach TRH-Stimulation
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 82, 1874-1877 (1976)

RAMDOHR, B., P. FREYSCHMIDT, K. KARGUTH: Neue experimentelle Befunde zur Definition des toxischen Schilddrüsenadenoms
Röfo 113, 479-487 (1970)

REINWEIN, D.: Therapie der Hyperthyreose
Dtsch.Med.Wschr. 96, 1640-1642 (1971)

REINWEIN, D., F.A. HORSTER, E. KLEIN, K. OBERDISSE: Ergebnisse einer Radiojodtherapie der Hyperthyreose mit und ohne Intervalltherapie
Dtsch.Med.Wschr. 93, 2314-2318 (1968)

REINWEIN, D., H. MISS, F.A. HORSTER, H. BERGER, E. KLEIN, K. OBERDISSE: Spätergebnisse der fraktionierten Radiojodtherapie
Dtsch.Med.Wschr. 93, 2416-2420 (1968)

REINWEIN, D., D. SCHAPS, H. BERGER, K. HACKENBERG, F.A. HORSTER, E. KLEIN, A.V.Z. MÜHLEN, R.U. WENDT, W. WILDMEISTER: Hypothyreoserisiko nach fraktionierter Radiojodtherapie
Dtsch.Med.Wschr. 98, 1789-1795 (1973)

RÖSLER, H., W. HORST, C. SCHNEIDER, E. BRUNNER: Die Radioresektion der euthyreoten Struma
aus: HOFFMANN, G. Radioisotope in der Endokrinologie 295-301
Stuttgart Schattauer 1965

RÖSLER, H., J. KINSER: Die radiojodbehandlung des Morbus Basedow
Ther.Umschau 30, 717-725 (1973)

RUDORFF, K.-H., J. HERRMANN: Radioimmunologische Diagnostik - Allgemeine Grundlagen und Indikationen bei Schilddrüsenerkrankungen
Klinikarzt 5, 737-743 (1976)

SAFA, A.M., O.P. SCHUMACHER, A. RODRIGUEZ-ANTUNNER:
Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (131-J) for hyperthyroidism
New Engl.J.Med. 292, 167-171 (1975)

SAENGER, E.L., J.G. KEREIAKES, V.J. SODD, R. DAVID:
Radiotherapeutic agents: properties, dosimetry and radiobiologic considerations
Sem.Nucl,Med. 9, 72-84 (1979)

SWOBODA, G., H.G. HEINZE, C.R. PICKARDT: Ergebnisse der 131-Jod-Therapie des autonomen Adenoms der Schilddrüse
Nuklearmediziner 2, 226-236 (1979)

SCHNEIDER, C.: Behandlung der Thyreotoxikose mit 131-Radiojod
Strahlenther. 127, 65-86 (1965)

SCHWIEGK, H., F. TURBA: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie
Berlin-Göttingen-Heidelberg Springer 1961

STUDER, H., F. WYSS, M.P. KÖNIG: Die Therapie des toxischen Adenoms
Dtsch.Med.Wschr. 94, 441-442 (1969)

TOFT, A.D., W.J. IRVINE, J. SETH, E.H.D. CAMERON:
How often should patients be reviewed after treatment with iodine-131 for thyrotoxicosis?
Brit.Med.J. 1978/II, 1115-1117 (1978)

UTHGENANNT, H., J. ADLUNG, H. BRINKHOFF: Über Diagnostik und Therapie des sogenannten toxischen Adenoms der Schilddrüse
Röfo 115, 340-347 (1971)

VELDHUIS, J.D.: 131-J-induced hypothyroidism before recurrence of hyperthyroidism
Lancet 1978/I, 993-994 (1978)

WILDMEISTER, W.: Über Methoden und Bewertung von Radioimmunoassays bei Schilddrüsenerkrankungen
Ärztl.Lab. 21, 324-331 (1975)

WILDMEISTER, W., H.L. KRÜSKEMPER: Die konservative Therapie der dekompensierten diffusen Hyperthyreose
Therapiewoche 25, 552-558 (1975)

WITTERMANN, E.R.: Laboratoriumsdiagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen
Klinikarzt 5, 721-724 (1976)

YOUNG, R.L., M.L. NUSYNOWITZ: The treatment of benign thyroid disease
Sem.nucl.med. 9, 85-94 (1979)

Danksagung

Herrn Professor Dr. U. Feine, dem Direktor der Abteilung für Nuklearmedizin am Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen, danke ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Einführung in die Problematik.
Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. K. Anger, bei dem ich mir für die Ausarbeitung und Abfassung jederzeit Rat und Hilfe holen konnte.

Lebenslauf

Am 12.10.1948 wurde ich, Sybille Clauberg geb. Winkelmann, als Tochter des Verlagsvertreters Hans Winkelmann und seiner Frau Marie-Helene geb. Philippi in Stuttgart geboren.

1955 - 1959	Besuch der Grundschule in Stuttgart
1959 - 1967	Besuch des Ev. Mörike-Gymnasiums in Stuttgart
8. 6.1967	Abitur in Stuttgart
Okt. 1967	Beginn des Medizinstudiums in Tübingen
3.10.1968	naturwissenschaftliche Vorprüfung
23. 4.1971	ärztliche Vorprüfung
18. 7.1974	ärztliche Prüfung
1974 - 1975	Medizinalassistentenzeit in Tübingen (Nuklearmed. Abteilung des Med. Strahleninstitutes, Med. Universitätsklinik, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik) In dieser Zeit Vorarbeiten für die vorliegende Dissertation.

Seit November 1975 arbeite ich im Rahmen der Weiterbildung zum Arzt für Radiologie als wissenschaftliche Angestellte am Med. Strahleninstitut der Universität Tübingen.